

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Terminologi Gagal Jantung (HF)

Gagal jantung (*heart failure* / HF) merupakan sekumpulan gejala klinis yang ditandai dengan gejala khas (misalnya sesak napas, bengkak pada pergelangan kaki, dan kelelahan) yang mungkin disertai dengan tanda-tanda (misalnya peningkatan tekanan vena jugularis, bising paru, dan edema perifer) yang disebabkan oleh kelainan struktur atau fungsi jantung, mengakibatkan penurunan *cardiac output* dan/atau peningkatan tekanan intrakardiak saat istirahat atau pada keadaan stres.⁶

Terminologi utama yang menggambarkan HF adalah berdasarkan pengukuran *left ventricular ejection fraction* (LVEF). HF terdiri dari berbagai macam pasien, dari orang dengan LVEF normal [biasanya dianggap sebagai $\geq 50\%$; HF *with preserved ejection fraction* (HFpEF)] sampai orang dengan *reduced* LVEF [biasanya dianggap sebagai $< 40\%$; HF *with reduced ejection fraction* (HFrEF)]. Pasien dengan LVEF di kisaran 40-49% mewakili 'daerah abu-abu', yang sekarang didefinisikan sebagai HFmrEF (HF *with mid-range ejection fraction*) (Tabel 2).

Tabel 2. Definisi HFpEF, HFmrEF, dan HFrEF⁶

	HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriteria	1	Gejala ± tanda	Gejala ± tanda ^a	Gejala ± tanda ^a
	2	LVEF < 40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥ 50%
	3	-	1. Peningkatan level peptida natriuretik ^b 2. Setidaknya terdapat satu kriteria tambahan a. penyakit jantung struktural yang relevan (LVH dan/atau LAE); b. disfungsi diastolik.	1. Peningkatan level peptida natriuretik ^b 2. Setidaknya terdapat satu kriteria tambahan a. penyakit jantung struktural yang relevan (LVH dan/atau LAE); b. disfungsi diastolik.

Keterangan :

^aTanda mungkin tidak tampak pada tahap awal HF (terutama HFpEF) dan pada pasien yang diterapi dengan diuretik

^bBNP > 35 pg/ml dan/atau NT-proBNP > 125 pg/mL

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

Diferensiasi pasien dengan HF berdasarkan LVEF adalah penting karena perbedaan etiologi, demografi, komorbiditas, dan respons terhadap terapi.^{6,10} Pada sebagian besar uji klinis yang dilakukan setelah tahun 1990, pemilihan subjek didasarkan pada pengukuran LVEF dengan ekokardiografi, teknik radionuklida atau *cardiac magnetic resonance* (CMR), dan didapatkan hasil bahwa hanya pasien dengan HFrEF saja yang terbukti mendapat manfaat terapi berupa menurunnya morbiditas dan mortalitas.⁶

2.2 Epidemiologi

Prevalensi HF menunjukkan peningkatan $\geq 10\%$ di negara maju pada usia > 70 tahun.^{6,13} Angka kejadian HFpEF mencapai hampir sekitar 50% dari seluruh kejadian HF yang dirawat di rumah sakit.^{14,11} Suatu studi kohort menunjukkan bahwa perbedaan ras berpengaruh terhadap epidemiologi HF. Bangsa Amerika-Afrika memiliki prevalensi HFpEF lebih rendah dibanding HFrEF, sedangkan pasien di Asia menunjukkan kejadian pada usia yang lebih muda dan gejala yang lebih berat.¹⁵ Pada penelitian observasional, angka rawat inap dan kematian pada pasien HFpEF mendekati pasien HFrEF; namun pada populasi uji klinis, luaran tampaknya lebih baik pada pasien HFpEF. Kematian akibat penyebab non-kardiovaskuler umumnya lebih banyak pada pasien HFpEF.¹⁶

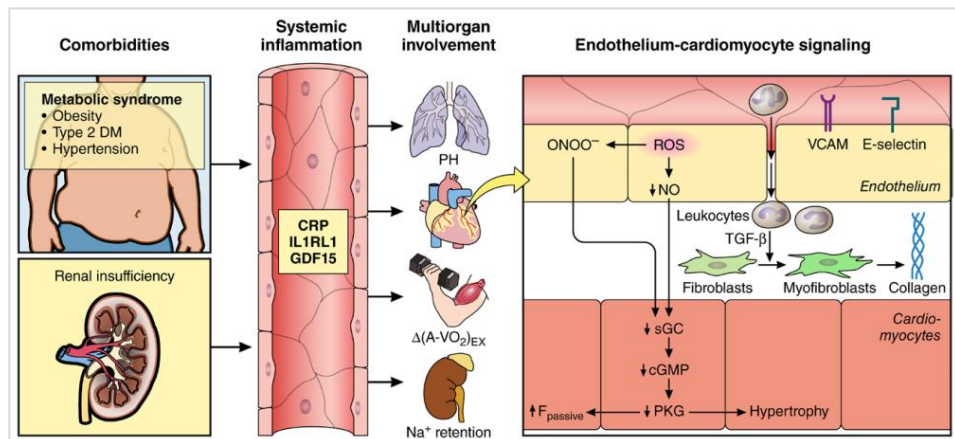
Pasien dengan HFpEF secara signifikan lebih tua dan lebih sering terjadi pada wanita daripada pasien HFrEF. Mereka juga cenderung tidak memiliki riwayat merokok. Pasien dengan HFpEF lebih cenderung memiliki hipertensi dan memiliki prevalensi IHD (*ischaemic heart disease*) lebih rendah dan riwayat infark miokard sebelumnya dibandingkan dengan HFrEF. Pasien dengan HFpEF dua kali lebih mungkin memiliki AF (*atrial fibrillation*) daripada mereka dengan HFrEF. Tingkat keseluruhan diabetes pada populasi setinggi 49,4%, namun sebagian besar pasien dengan HFrEF menderita diabetes dibandingkan dengan HFpEF.¹¹

Pada Pedoman ESC 2016, diakui bahwa terdapat ‘area abu-abu’ antara HFrEF dan HFpEF. Pasien ini memiliki LVEF yang berkisar antara 40 sampai 49%, dikenal dengan istilah HFmrEF. Pasien dengan HFmrEF kemungkinan besar memiliki disfungsi sistolik ringan, namun memiliki ciri disfungsi diastolik.⁶ Karakteristik pasien dengan HFmrEF adalah antara mereka dengan HFrEF dan HFpEF,^{6,17} namun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkarakterisasi populasi ini dengan lebih baik.⁶

2.3 Patofisiologi

2.3.1 *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF)*

Patofisiologi yang mendasari HFpEF masih dalam perdebatan, mengingat interaksi multi-komorbid yang hampir selalu ada pada pasiennya. Di antaranya adalah disfungsi diastolik, gangguan sistolik dan/atau fungsi cadangan, kopling ventrikel-arteri yang abnormal, inflamasi dan disfungsi endotel, inkompetensi kronotropik, perubahan bioenergetika miokardium serta metabolisme dan perfusi otot rangka perifer, hipertensi paru (PH), dan insufisiensi ginjal.. Perubahan seluler atau jaringan dan mekanisme integratif HFpEF, terutama dari penelitian pada manusia ditunjukkan pada *Gambar 1*.



Gambar 1. Skema kelainan sistemik dan miokardium pada HFpEF¹⁸

Sebuah studi seminalis pada HFpEF menjelaskan patofisiologi yang berkaitan dengan gagal jantung pada kinerja sistolik ventrikel kiri yang normal dengan disfungsi diastolik ventrikel kiri, yang terdiri dari relaksasi isovolumik ventrikel kiri yang diperpanjang, pengisian ventrikel kiri yang lambat, dan peningkatan kekakuan ventrikel kiri. Sebuah studi invasif akhir-akhir ini baru saja meninjau kembali pentingnya disfungsi LV diastolik pada HFpEF yang menunjukkan keseragaman pada sisa relaksasi LV yang lambat dan peningkatan kekakuan LV diastolik serta menunjukkan bahwa peningkatan kekakuan LV diastolik terbatas kinerja jantung selama aktivitas dan kecepatan atrial. Penilaian ulang disfungsi LV diastolik tersebut bukan merupakan satu-satunya mekanisme yang mendasari patofisiologi HFpEF.¹⁹

2.3.2 Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction (HFmrEF)

Patofisiologi yang mendasari HFmrEF belum sepenuhnya jelas, termasuk apakah pasien HFmrEF merupakan transisi antara HFrEF dan HFpEF. Pedoman ESC 2016 menyatakan bahwa pasien dengan HFmrEF kemungkinan memiliki disfungsi sistolik ringan serta disfungsi diastolik.²⁰ Beberapa studi literatur lain menyebutkan bahwa hal yang mendasari terjadinya HFmrEF adalah serupa atau berkaitan dengan HFpEF. Patofisiologi yang mendasari HFpEF dan HFmrEF bersifat heterogen, dan semuanya terkait dengan fenotip yang berbeda termasuk beragam komorbid kardiovaskular (misalnya AF, hipertensi arterial, penyakit jantung koroner, hipertensi pulmonal) dan penyakit kardiovaskular non diabetes, penyakit ginjal kronis (CKD), anemia, defisiensi zat besi, PPOK dan obesitas].⁶⁻⁸ Dibandingkan dengan pasien HFrEF, rawat inap dan kematian pada pasien dengan HFmrEF / HFpEF lebih cenderung diakibatkan oleh komorbid non-kardiovaskular.^{6,21}

2.3.3 Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF)

Pasien HFrEF memiliki patofisiologi yang kompleks dan biasanya dimulai dengan faktor pencetus, seperti *myocardial injury* atau keadaan penyakit (misalnya, penyakit jantung koroner, infark miokard dan kardiomiopati dilatasi), yang mengarah pada berkurangnya kontraksi ventrikel. Awalnya dapat terjadi pengaktifan mekanisme kompensasi yang dapat meningkatkan kontraksi ventrikel. Namun, mekanisme ini akhirnya gagal, mengakibatkan perkembangan penyakit dan memburuknya gejala.⁹

HFrEF disebabkan oleh cedera awal atau keadaan penyakit yang mempengaruhi jantung dan menyebabkan berkurangnya kontraksi ventrikel. Penyakit ini dapat berupa kelainan kardiovaskular atau awalnya dapat melibatkan sistem organ lain yang diikuti oleh perkembangan kelainan kardiovaskular sekunder.⁹ Penyakit jantung koroner bertanggung jawab atas sekitar dua pertiga kasus HFrEF¹⁰, dan faktor risiko yang paling penting untuk HFrEF adalah hipertensi. Etiologi kardiovaskular lain dari HFrEF meliputi kardiomiopati, infark miokard, miokarditis, penyakit katup dan infeksi jantung. Faktor ekstra-kardiak yang dapat menyebabkan HFrEF sangat banyak dan termasuk etiologi endokrin (seperti kelainan tiroid), penyakit sistemik (seperti sarkoidosis dan lupus eritematosus sistemik), yang terkait dengan asupan alkohol dan obat-obatan terlarang lainnya²², dan kemoterapi untuk kanker.²³

Hubungan antara faktor pencetus awal dengan progresivitas penyakit HFrEF sangat kompleks. Pada tingkat genetik dan molekuler, perubahan struktur sel (seperti deplesi sarkomer dan deposit glikogen) dapat terjadi. Pada gagal miokardium, perubahan patologis pada protein kontraktil, regulasi dan sitoskeletal yang menyebabkan disfungsi miofibril dapat ditemukan (termasuk defosforilasi dan ekspresi, aktivitas dan lokalisasi protein yang berubah). Pada tingkat sel, perpanjangan potensi aksi ada pada pasien dan model hewan karena kelainan pada saluran natrium dan kalium pada membran miokardium, yang menyebabkan aritmia. HFrEF juga ditandai dengan kelainan regulasi kalsium seluler dan kinetika kalsium

yang berubah, yang mengubah kontraksi miokardium. Kelainan pada metabolisme energi miokardium juga telah dilaporkan, termasuk ketergantungan yang lebih berat pada metabolisme glukosa, penurunan fosforilasi oksidatif dan fungsi mitokondria patologis. Yang menarik di sini adalah perbaikan metabolisme miokardial pada *hibernating myocardium* untuk mencegah terjadinya remodeling seluler patologis. Terapi gagal jantung yang digunakan sekarang menarget pada mekanisme respon seluler patologis tersebut. Perubahan lain seperti perubahan respons stres, apoptosis dan otofagi, mungkin terlibat pula dalam perburukan gagal jantung.

Meskipun beberapa kelainan molekuler dan seluler pada gagal jantung telah diidentifikasi, kapan terjadinya perubahan ini dalam perburukan miokardium awal terhadap perkembangan penyakit masih kurang dipahami. Selain itu, belum banyak diketahui mengenai penyebab progresi dari keadaan terkompensasi menjadi dekompensasi akut, atau dasar molekuler dimana pasien tertentu mengalami pemulihan fungsi ventrikel, sementara pasien lain mengalami kondisi klinis yang buruk. Sehingga pada intinya, maladaptasi mekanisme kompensasi awal mengakibatkan remodeling jantung yang dapat menyebabkan perkembangan menjadi HFrEF.^{9,24}

2.4 Diagnosis

Diagnosis HF ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang spesifik. Dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, akan didapatkan tanda dan gejala yang khas pada pasien HF (dapat dilihat pada *Tabel 3*). Untuk membuat diagnosis kerja HF, kami menggunakan kriteria Framingham sebagai kriteria diagnosis HF. Menurut kriteria Framingham, seseorang akan didiagnosis HF apabila memenuhi minimal 2 kriteria mayor atau 1 kriteria mayor dan 2 kriteria minor. Yang dimaksud kriteria mayor adalah ortopneu atau dispneu nokturnal paroksismal, distensi vena jugularis, ronki atau bising paru, kardiomegali, edema paru akut, irama S3 gallop, peningkatan tekanan vena jugularis, dan refluks hepatojuglar. Sedangkan yang termasuk kriteria minor adalah edema pergelangan kaki, batuk pada malam hari, dispneu saat latihan, hepatomegali, efusi pleura, penurunan kapasitas vital paru menjadi 1/3 kapasitas maksimum, dan takikardi (>120).⁴

Tabel 3. Tanda dan gejala khas pada *Heart Failure*⁶

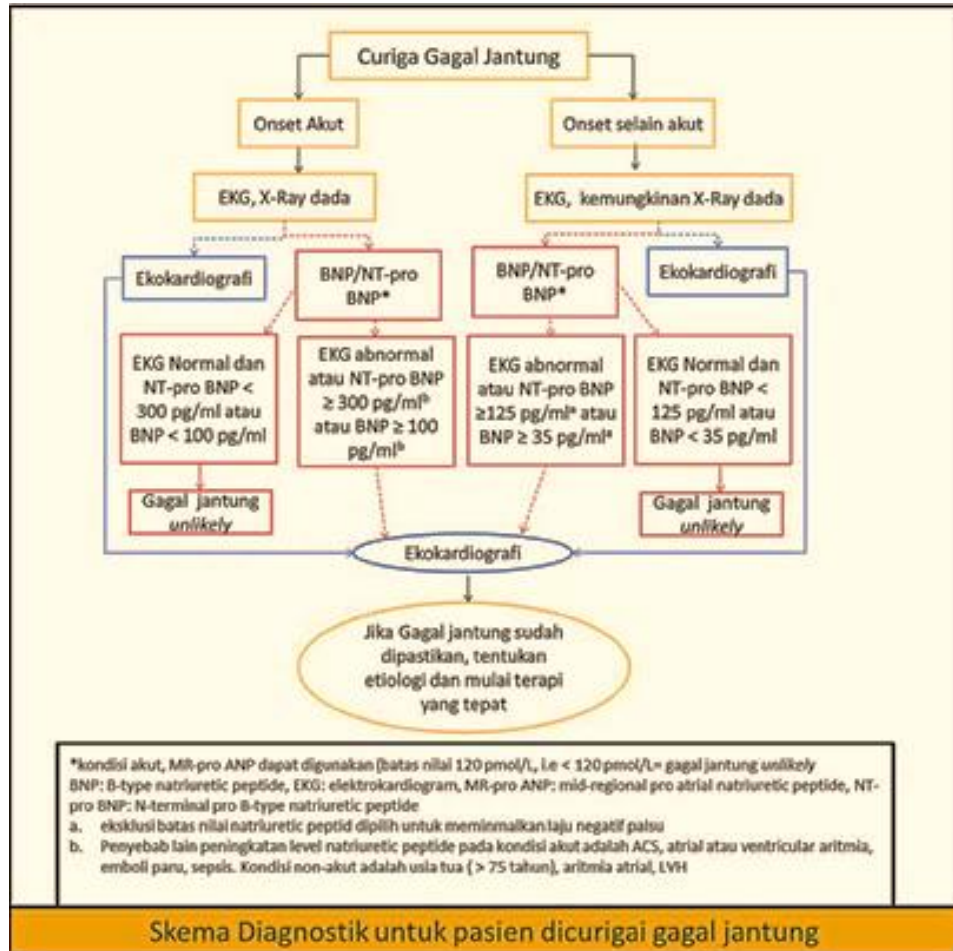
Gejala	Tanda
<i>Khas</i>	<i>Lebih spesifik</i>
Sesak napas	Peningkatan tekanan vena jugularis
Ortopneu	Refluks hepatojugularis
Dispneu nokturnal paroksismal	Suara jantung ketiga (ritme gallop)
Penurunan toleransi latihan	Impuls apikal bergeser ke lateral
Kelelahan, peningkatan waktu pemulihan setelah latihan	
Pembengkakan pergelangan kaki	

Tabel 3. Tanda dan gejala khas pada *Heart Failure*⁶ (lanjutan)

Gejala	Tanda
<i>Kurang khas</i>	<i>Kurang spesifik</i>
Batuk pada malam hari	Peningkatan berat badan (>2 kg/minggu)
Mengi	Penurunan berat badan (pada HF lanjutan)
Merasa kembung	Pengurangan jaringan (cachexia)
Kehilangan nafsu makan	Murmur jantung
Kebingungan (terutama pada usia lebih tua)	Edema perifer (pergelangan kaki, sakral, skrotal)
Depresi	Krepitasi paru
Palpitasi	Berkurangnya pemasukan udara, perkusi redup pada basis paru (efusi pleura)
Pusing	Takikardi
Sinkop	Nadi ireguler
Bendopnu	Takipnu
	<i>Cheyne Stokes respiration</i>
	Hepatomegali
	Asites
	Ekstremitas dingin
	Oliguria
	Tekanan nadi sempit

Konsentrasi plasma *natriuretic peptide* (NP) dapat digunakan sebagai tes diagnostik awal, terutama pada keadaan non-akut saat ekokardiografi tidak segera tersedia. Peningkatan NP membantu menentukan diagnosis awal, mengidentifikasi mereka yang membutuhkan pemeriksaan jantung lebih lanjut. Elektrokardiogram abnormal (EKG) meningkatkan kemungkinan diagnosis HF, namun memiliki spesifisitas yang rendah. Ekokardiografi adalah tes yang paling berguna, tersedia secara luas pada pasien dengan dugaan gagal jantung untuk menegakkan diagnosis. Ekokardiografi memberikan informasi langsung tentang volume bilik, fungsi sistolik ventrikel dan diastolik, ketebalan dinding, fungsi katup dan hipertensi pulmonal.⁶

Algoritma untuk diagnosis HF pada keadaan non-akut dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Algoritma diagnosis *Heart Failure* pada onset non-akut^{6,25}

2.4.1 Diagnosis *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (HFpEF)

Diagnosis HFpEF masih merupakan tantangan karena nilai LVEF normal, sementara tanda dan gejala HF (*Tabel 3*) sering tidak spesifik dan tidak dapat dibedakan dengan baik antara HF dan kondisi klinis lainnya.⁶

Diagnosis HFpEF kronis sulit ditegakkan terutama pada pasien lansia yang khas dengan banyak komorbid dan tidak ada tanda-tanda kongesti atau edema yang nyata, dan belum terdapat *gold standard* yang valid. Untuk memperbaiki spesifisitas diagnosis HFpEF, diagnosis klinis perlu didukung oleh ukuran obyektif disfungsi jantung saat istirahat atau saat latihan.⁶

Berdasarkan pedoman oleh Paulus et al., pasien HFpEF harus memenuhi tiga kriteria, yaitu terdapat gejala dan tanda gagal jantung, tidak terdapat penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri (LVEF > 50% dan indeks volume akhir diastolik ventrikel kiri < 97 ml/m²) serta terbukti mengalami disfungsi diastolik ventrikel kiri.²⁶

Penilaian awal terdiri dari diagnosis klinis yang sesuai dengan algoritma tersebut serta penilaian *left ventricular ejection fraction* (LVEF) dengan ekokardiografi. Nilai batas LVEF adalah 50% untuk diagnosis HF, namun LVEF antara 40 dan 49% sering diklasifikasikan sebagai HFpEF dalam uji klinis. Tanda dan gejala klinis serupa antara pasien dengan HFrEF, HFmrEF dan HFpEF. Gambaran demografi dan komorbid khas yang dijumpai pada HFpEF diantaranya adalah usia lanjut, hipertensi arterial, fibrilasi atrial, wanita, disfungsi ginjal, sindroma metabolik,

obesitas, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), serta hipertensi pulmonal. Elektrokardiogram saat istirahat dapat ditemukan kelainan seperti fibrilasi atrial, hipertrofi ventrikel kiri dan kelainan repolarisasi. Elektrokardiogram normal dan atau plasma BNP <35 pg / mL dan / atau NT-proBNP <125 pg / mL membuat diagnosis HFpEF, HFmrEF atau HFrEF tidak dapat ditegakkan.⁶

2.4.2 Diagnosis Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction (HFmrEF)

Diagnosis HF pada pasien HFmrEF ditegakkan mengacu pada algoritma HF yang telah disebutkan pada *Gambar 2*. Melalui pengukuran LVEF dengan ekokardiografi, pasien HF dengan LVEF di kisaran 40-49% mewakili 'daerah abu-abu' sebagai pasien HFmrEF. Pedoman ESC 2016 menyatakan bahwa karakteristik pasien dengan HFmrEF berada pada masa transisi antara HFpEF dan HFrEF, namun masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai populasi dan karakteristik pasien dengan HFmrEF.⁶

2.4.3 Diagnosis Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF)

Pada dasarnya, penentuan diagnosis HF pada pasien HFrEF adalah sesuai dengan algoritma diagnosis HF pada *Gambar 2*. Yang membedakannya dengan HFpEF adalah hasil pengukuran LVEF dengan ekokardiografi. Seorang pasien dinyatakan terdiagnosis HFrEF apabila LVEF $< 40\%$.⁶ Selain LVEF, pasien dengan HFrEF secara signifikan lebih mungkin mengalami gejala *paroxysmal nocturnal dyspnea* atau *orthopnea* saat presentasi dibandingkan pasien dengan HFpEF.¹¹

2.5 Terapi Medikamentosa

Tujuan pengobatan pada pasien dengan gagal jantung adalah untuk meningkatkan status klinis mereka, kapasitas fungsional dan kualitas hidup, mencegah masuk rumah sakit dan mengurangi angka kematian. Fakta bahwa beberapa obat untuk HF telah menunjukkan efek merugikan pada hasil jangka panjang, meskipun menunjukkan efek menguntungkan pada penggunaan jangka pendek.⁶

2.5.1 Terapi Medikamentosa pada Pasien HFpEF / HFmrEF

Meskipun telah diklasifikasikan secara jelas antara HFpEF dan HFmrEF berdasarkan nilai LVEF (HFpEF \geq 50% dan HFmrEF berada di kisaran 40-49%), Pedoman ESC menggolongkan panduan terapi yang sama untuk kedua populasi tersebut.⁶

Dalam praktik klinis dan uji klinis, dibandingkan dengan pasien HFrEF, hanya sedikit pasien dengan HFpEF dan HFmrEF yang saat ini menerima diuretik, beta bloker, antagonis aldosteron dan ACE-I atau ARB.^{6,27-29} Ini mungkin mencerminkan pengobatan komorbiditas kardiovaskular, seperti hipertensi, penyakit jantung koroner dan fibrilasi atrial, atau ekstrapolasi hasil dari uji coba yang dilakukan untuk kondisi ini yang menunjukkan adanya pengurangan HF pada onset baru, atau kegagalan untuk membedakan antara rekomendasi panduan untuk HFrEF dan HFmrEF atau HFpEF atau sebuah keyakinan bahwa uji klinis yang ada memberikan beberapa bukti manfaat dengan agen ini.⁶

Diuretik biasanya akan memperbaiki kongesti, jika ada, sehingga memperbaiki gejala dan tanda HF. Bukti bahwa diuretik memperbaiki gejala adalah serupa pada spektrum LVEF.⁶

Bukti bahwa beta bloker dan antagonis aldosteron meningkatkan gejala pada pasien-pasien ini adalah minimal. Terdapat bukti yang tidak konsisten untuk perbaikan gejala pada mereka yang diobati dengan ARB (hanya untuk kandesartan ada perbaikan di kelas NYHA) dan ACE-I.⁶

Untuk pasien dengan irama sinus, ada beberapa bukti bahwa nebivolol,³⁰ digoksin, spironolakton²⁸ dan kandesartan dapat mengurangi rawat inap HF. Bagi pasien dengan AF, beta bloker tampaknya tidak efektif dan digoksin belum dikaji lebih lanjut. Bukti yang mendukung baik ARB ataupun ACE-I tidak dapat disimpulkan.⁶

Penelitian klinis ACE-I, ARB, beta bloker dan antagonis aldosteron semuanya gagal mengurangi angka kematian pada pasien HFpEF atau HFmrEF. Namun, pada pasien yang lebih tua dengan HFrEF, HFpEF atau HFmrEF, nebivolol mengurangi titik akhir gabungan kematian atau rawat inap kardiovaskular,³⁰ tanpa interaksi yang signifikan antara efek pengobatan dan *baseline* LVEF.⁶

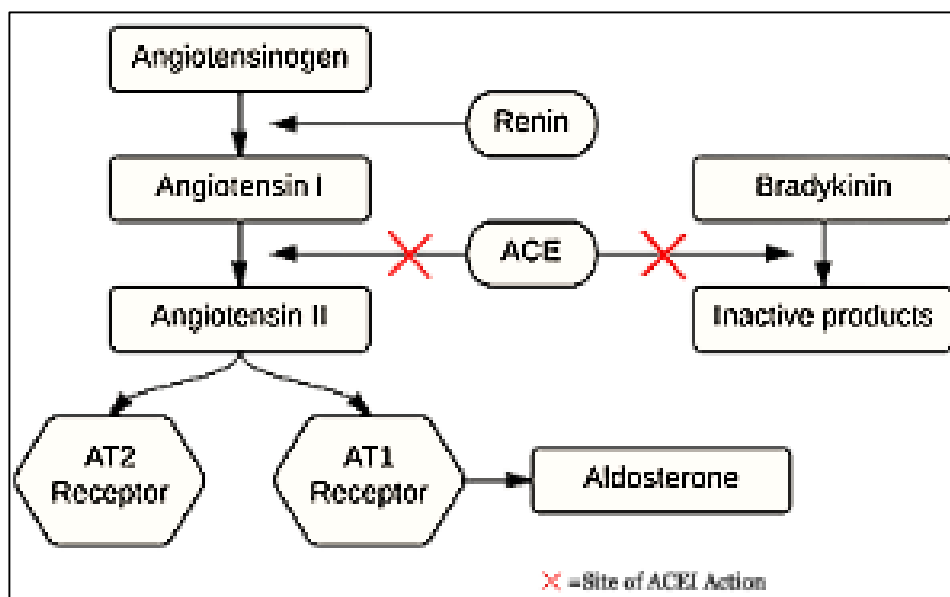
2.5.2 Terapi Medikamentosa pada Pasien HFrEF

Neuro-hormonal antagonis (ACE-I, antagonis aldosteron, dan beta bloker) telah ditunjukkan dalam meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien dengan HFrEF dan direkomendasikan untuk pengobatan setiap pasien dengan HFrEF, kecuali kontraindikasi atau intoleransi.⁶ Obat-obat

tersebut harus digunakan bersama dengan diuretik pada pasien dengan gejala dan/atau tanda-tanda kongesti. Penggunaan diuretik harus dimodulasi sesuai dengan status klinis pasien.⁶

2.5.2.1 Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I)

ACE-I menghambat konversi angiotensin I (Ang I) menjadi angiotensin II (Ang II). Ang II juga dibentuk oleh enzim-enzim non-ACE, misalnya kimase yang banyak terdapat di jantung. Kebanyakan efek biologis Ang II diperantarai oleh reseptor angiotensin tipe 1 (AT₁). Stimulasi reseptor AT₁ menyebabkan vasokonstriksi, stimulasi dan pelepasan aldosteron, peningkatan aktivitas simpatis dan hipertrofi miokard. Aldosteron menyebabkan reabsorpsi Na dan air di tubulus ginjal, sedangkan aktivitas simpatis menyebabkan sekresi renin dari sel jukstaglomerular di ginjal. Reseptor AT₂ memperantarai stimulasi apoptosis dan antiproliferasi. ACE-I dengan mengurangi pembentukan Ang II akan menghambat aktivitas Ang II di reseptor AT₁ maupun AT₂. Pengurangan hipertrofi miokard dan penurunan *preload* jantung akan menghambat progresi remodeling jantung. Di samping itu, penurunan aktivasi neurohormonal endogen (Ang II, aldosteron, norepinefrin) akan mengurangi efek langsungnya dalam menstimulasi remodeling jantung.³¹ Bagan mengenai mekanisme kerja ACE-I dapat dilihat pada *Gambar 3*.

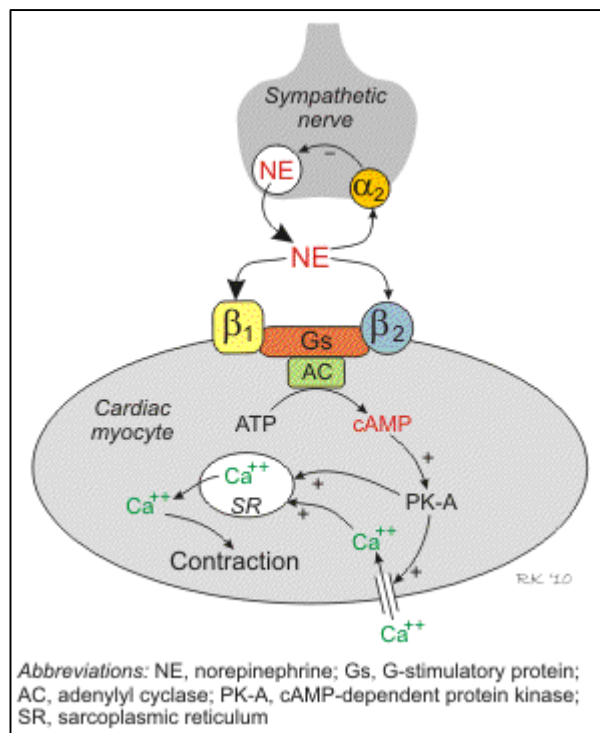


Gambar 3. Mekanisme kerja inhibisi ACE³²

Kecuali kontraindikasi, ACE-I harus diberikan pada semua pasien gagal jantung simtomatik dan LVEF $\leq 40\%$. ACE-I memperbaiki fungsi ventrikel dan kualitas hidup, mengurangi perawatan rumah sakit karena perburukan gagal jantung, dan meningkatkan angka kelangsungan hidup (kelas rekomendasi I, tingkatan bukti A). ACE-I kadang-kadang menyebabkan perburukan fungsi ginjal, hiperkalemia, hipotensi simtomatik, batuk dan angioedema (jarang), oleh sebab itu ACE-I hanya diberikan pada pasien dengan fungsi ginjal adekuat dan kadar kalium normal.²⁵

2.5.2.2 Beta Bloker

Beta bloker bekerja terutama dengan menghambat efek merugikan dari aktivasi simpatis pada pasien gagal jantung, dan efek ini jauh lebih menguntungkan dibandingkan dengan efek inotropik negatifnya. Stimulasi adrenergik pada jantung memang pada awalnya meningkatkan kerja jantung, akan tetapi aktivasi simpatis yang berkepanjangan pada jantung yang telah mengalami disfungsi akan merusak jantung, dan hal ini dapat dicegah oleh beta bloker.³¹ Mekanisme kerja reseptor beta pada otot jantung dapat dilihat pada *Gambar 4*.



Gambar 4. Mekanisme kerja beta bloker³³

Beta bloker mengurangi mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan gejala HFrEF, meskipun pengobatan dengan ACE-I dan, dalam banyak kasus, diuretik, tetapi belum diuji pada pasien yang sesak atau dekompensata. Terdapat konsensus yang menyatakan bahwa beta bloker dan ACE-I saling melengkapi, dan bisa dimulai bersamaan segera setelah diagnosis HFrEF ditegakkan. Beta bloker harus dimulai pada pasien yang stabil secara klinis dengan dosis rendah dan secara bertahap dinaikkan menjadi dosis toleransi maksimum. Pada pasien yang dirawat karena HF akut (AHF) beta bloker harus dimulai secara hati-hati di rumah sakit, setelah pasien distabilkan.⁶

Data individu meta-analisis pasien dari semua percobaan beta bloker utama di HFrEF tidak menunjukkan manfaat pada perawatan rumah sakit dan mortalitas pada subkelompok pasien dengan HFrEF yang berada di AF.³⁴ Beta bloker harus dipertimbangkan untuk mengontrol laju pada pasien dengan HFrEF dan AF, terutama pada mereka dengan denyut jantung yang tinggi.⁶

Beta bloker direkomendasikan pada pasien dengan riwayat infark miokard dan disfungsi sistolik LV asimptomatik untuk mengurangi risiko kematian.⁶

2.5.2.3 *Mineralocorticoid/aldosterone receptor antagonists (MRA)*

Pada pasien gagal jantung, kadar plasma aldosteron meningkat (akibat aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron), bisa sampai 20 kali kadar normal. Aldosteron menyebabkan retensi Na dan air serta ekskresi K dan Mg. Retensi Na dan air menyebabkan edema dan peningkatan *preload* jantung. Aldosteron memacu remodeling dan disfungsi ventrikel melalui peningkatan *preload* dan efek langsung yang menyebabkan fibrosis miokard dan proliferasi fibroblas.³¹

MRA atau antagonis aldosteron (spironolakton dan eplerenon) memblokir reseptor yang mengikat aldosteron dan, dengan berbagai tingkat afinitas, hormon steroid lain (misalnya kortikosteroid, androgen) reseptor. Spironolakton atau eplerenon direkomendasikan pada semua pasien yang bergejala (meskipun sudah diobati dengan ACE-I dan beta bloker) dengan HFrEF dan LVEF $\leq 35\%$, untuk mengurangi mortalitas dan rawat inap HF.^{6,35}

Perhatian harus dilakukan saat antagonis aldosteron digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan pada mereka dengan kadar potasium serum $>5,0$ mmol/L. Pemeriksaan rutin kadar kalium serum dan fungsi ginjal harus dilakukan sesuai dengan status klinis.⁶

2.5.2.4 Diuretik

Diuretik direkomendasikan untuk mengurangi tanda dan gejala kongesti atau edema pada pasien dengan HFrEF, namun pengaruhnya terhadap mortalitas dan morbiditas belum dipelajari lebih lanjut pada RCT. Sebuah meta-analisis Cochrane telah menunjukkan bahwa pada pasien HF kronis yang diberi diuretik, *loop* dan tiazid tampaknya mengurangi risiko kematian dan memburuknya HF dibandingkan dengan plasebo, dan dibandingkan dengan kontrol aktif, diuretik tampaknya memperbaiki kapasitas olahraga dan latihan.^{6,36}

Diuretik *loop* menghasilkan diuresis yang lebih intens dan lebih pendek daripada tiazid, meskipun mereka bertindak secara sinergis dan kombinasi ini dapat digunakan untuk mengobati edema yang resistan. Namun, efek samping lebih mungkin terjadi dan kombinasi ini hanya boleh digunakan dengan hati-hati. Tujuan terapi diuretik adalah untuk mencapai dan mempertahankan euvolemia dengan dosis terendah yang dapat dicapai. Dosis diuretik harus disesuaikan dengan kebutuhan individu dari waktu ke waktu. Pada pasien asimtomatik euvolemik / hipovolemik yang terpilih, penggunaan obat diuretik mungkin dihentikan (sementara). Pasien dapat dilatih untuk menyesuaikan sendiri dosis diuretik mereka berdasarkan pemantauan gejala / tanda-tanda kemacetan dan pengukuran berat badan harian.⁶

2.5.2.5 Angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)

Golongan baru dari agen yang bekerja pada RAAS dan sistem endopeptidase netral telah dikembangkan (*angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)*]. Yang pertama di kelas adalah LCZ696, yang merupakan molekul yang menggabungkan moieties dari valsartan dan sacubitril (penghambat neprilisin) dalam satu zat tunggal. Dengan menghambat neprilisin, degradasi NP, bradikinin dan peptida lainnya diperlambat. Peptida natriuretik bersirkulasi *A-type* yang tinggi dan BNP menggunakan efek fisiologis melalui pengikatan reseptor NP dan peningkatan regenerasi cGMP, sehingga meningkatkan diuresis, natriuresis dan relaksasi miokardium dan anti-remodeling. ANP dan BNP juga menghambat sekresi renin dan aldosteron. Blokade reseptor AT₁ selektif mengurangi vasokonstriksi, retensi natrium dan air dan hipertrofi miokardium.⁶

2.5.2.6 Angiotensin II type I receptor blockers (ARB)

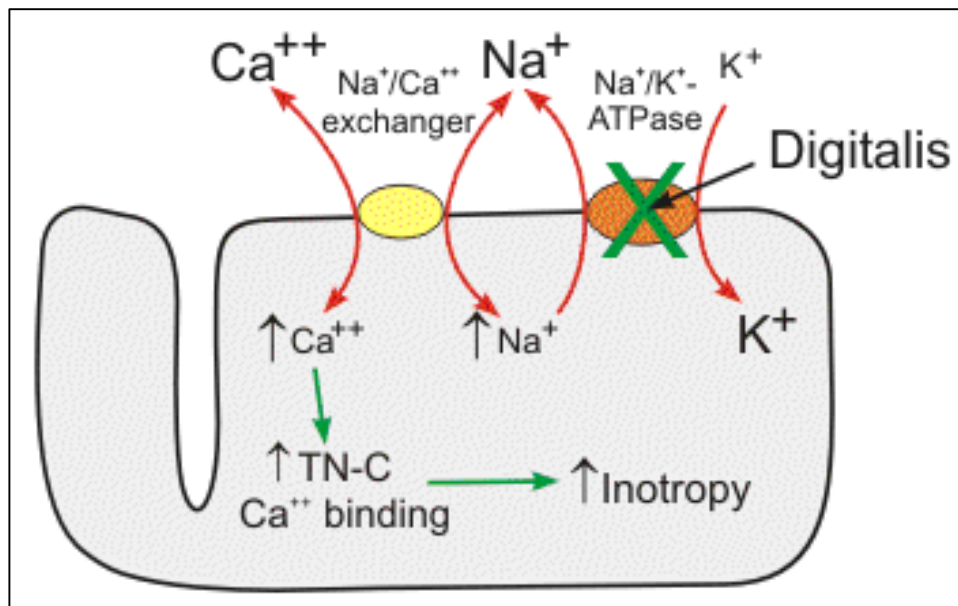
ARB menghambat aktivitas Ang II hanya di reseptor AT₁ dan tidak di reseptor AT₂, maka disebut juga AT₁-bloker.³¹ ARB direkomendasikan hanya sebagai alternatif pada pasien yang tidak toleran terhadap ACE-I. Kandesartan telah terbukti mengurangi mortalitas kardiovaskular. Valsartan menunjukkan efek pada rawat inap untuk HF (tetapi tidak pada semua penyebab rawat inap) pada pasien dengan HFREF menerima latar belakang ACE-I.⁶

2.5.2.7 *I_f-channel inhibitor*

Ivabradin memperlambat denyut jantung melalui penghambatan saluran I_f di nodus sinoatrial dan oleh karena itu seharusnya hanya digunakan untuk pasien dengan irama sinus. Ivabradin mengurangi titik akhir gabungan mortalitas atau rawat inap untuk HF pada pasien dengan HFrEF simptomatik atau LVEF $\leq 35\%$, dalam irama sinus dan dengan denyut jantung ≥ 70 denyut per menit (bpm) yang telah dirawat di rumah sakit untuk HF dalam 12 bulan sebelumnya, menerima pengobatan dengan dosis maksimum beta bloker yang ditolerir, ACE-I (atau ARB) dan antagonis aldosteron.^{6,37}

2.5.2.8 Digoksin

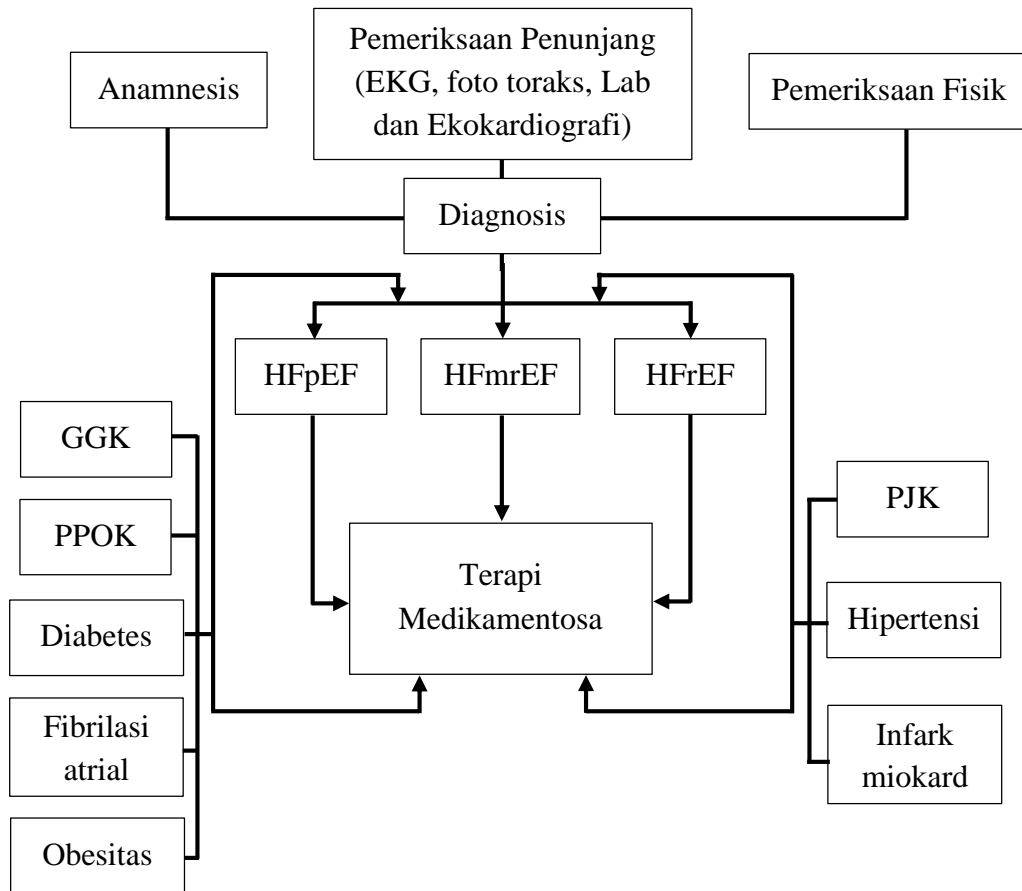
Efek digoksin pada pengobatan gagal jantung yaitu inotropik positif, kronotropik negatif (mengurangi frekuensi denyut ventrikel pada takikardia atau fibrilasi atrium), dan mengurangi aktivasi saraf simpatis. Mekanisme inotropik positif pada digoksin yaitu menghambat pompa NA-K-ATPase pada membran sel otot jantung sehingga meningkatkan kadar Na^+ intrasel, dan ini menyebabkan berkurangnya pertukaran $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ selama repolarisasi dan relaksasi otot jantung sehingga Ca^{2+} tertahan dalam sel, kadar Ca^{2+} intrasel meningkat, dan ambilan Ca^{2+} ke dalam retikulum sarkoplasma (SR) meningkat. Dengan demikian, Ca^{2+} yang tersedia dalam SR untuk dilepaskan ke dalam sitosol untuk kontraksi meningkat, sehingga kontraktilitas sel otot jantung meningkat.³¹ Mekanisme kerja digoksin dapat dilihat pada *Gambar 5*.



Gambar 5. Mekanisme kerja digoksin³³

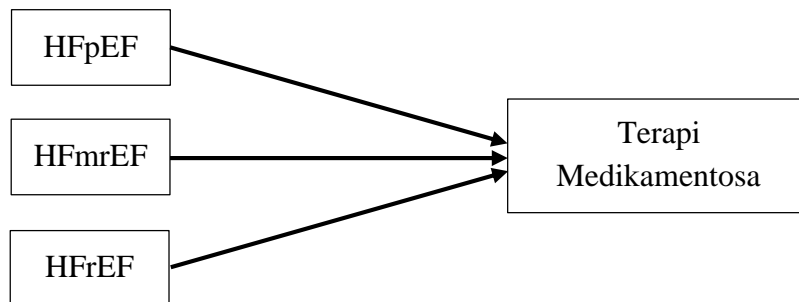
Digoksin dapat dipertimbangkan pada pasien dengan irama sinus dengan gejala HFrEF untuk mengurangi risiko rawat inap, meskipun efeknya di atas beta bloker belum pernah diuji. Efek digoksin pada pasien dengan HFrEF dan AF belum diteliti dalam RCT, dan penelitian terbaru menunjukkan kemungkinan risiko kejadian yang lebih tinggi (mortalitas dan rawat inap HF) pada pasien dengan AF yang menerima digoksin.^{6,38,39} Namun, ini masih kontroversial, seperti meta-analisis terbaru menyimpulkan atas dasar non-RCT bahwa digoksin tidak memiliki efek merusak pada kematian pada pasien dengan AF dan HF bersamaan, yang sebagian besar memiliki HFrEF.⁴⁰

2.6 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka konsep

2.8 Hipotesis

2.8.1 Hipotesis Mayor

Hipotesis mayor pada penelitian ini adalah : Terdapat perbedaan karakteristik terapi medikamentosa pada pasien HFpEF, HFmrEF, dan HFrEF di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

2.8.2 Hipotesis Minor

Hipotesis minor pada penelitian ini adalah : Pemberian ACE-I atau ARB, antagonis aldosteron, dan beta bloker lebih tinggi pada pasien HFrEF daripada pasien HFpEF dan/atau HFmrEF di RSUP Dr. Kariadi Semarang.